

特集 大腸 villous tumor の問題点を探る

Ⅱ 大腸 villous tumor の定義と問題点 ——traditional serrated adenoma との対比

藤井 隆広* 池松 弘朗**
藤盛 孝博*³

要 旨 villous tumor(VT)の定義は、未だ確立されたものはない。狭義の VT は今回の検討対象には認めなかったため、絨毛状腺管を有する絨毛状腺管腺腫(TVA)と、VT に肉眼・組織形態上類似する traditional serrated adenoma(TSA)の両者を対比検討した。両者はともに、直腸～S 状結腸に好発し、肉眼形態も粘液に富む絨毛状～松毬様の ls 型ポリープが多く相似形にある。両者は、内視鏡・病理組織学的に好酸性を有する細胞質で乳頭状増生を示す TSA から、鋸歯状所見を伴う TVA を経て VT へと発育進展する移行性が示唆された。

Key words : villous tumor, 絨毛状腺管腺腫, traditional serrated adenoma(TSA)

I villous tumor の定義

villous tumor(VT)の定義は、さまざまな諸説があり確立されてはいない。villous tumor は、肉眼所見に基づいた診断名であり、その特徴的表面構造などから内視鏡的診断名として国際的に使用されてきた¹⁾。それと同様に laterally spreading tumor(LST)²⁾も、肉眼形態の特徴から病態を表現するニックネームであり、両者ともに臨床的には、病態の情報伝達として大切な呼称名である。

今回の「大腸 villous tumor の問題点を探る」の特集に当たり、統一した定義が必要である。そのた

め、岩下らの VT の定義(以下、岩下定義)³⁾に基づく検討とした。その定義は「肉眼的に隆起性病変の全体または大部分の表面が絨毛状ないし微細顆粒状で断面も絨毛状構造を呈する。個々の絨毛状突起は単純な針状構造のほかに、菲薄な葉状構造を示し、その厚さはおおむね 1mm 以下である。また、組織学的には病変の 90% 以上が絨毛状パターンをとるが、ごく一部に腺管形成をみることもある。各々の絨毛状突起は粘膜筋板から表面に向かって直線的に櫛状に伸び、その長さは正常粘膜の厚さの 3~5 倍以上である。突起内の間質は狭く乏しい。突起を覆う上皮は高円柱状で、その配列は概して直線的であるが鋸歯状配列ないし小腺管の分芽を伴うこともある」、また、第 7

* 藤井隆広クリニック(〒104-0061 東京都中央区銀座 4-13-11)

** 国立がん研究センター東病院内視鏡部消化器科

*³ 獨協医科大学病理学(人体分子)

版の「大腸癌取扱い規約」⁴⁾によれば、絨毛腺腫は、ほぼ全体が狭い間質を有し、分岐することなく粘膜筋板直上から櫛状に突出する腺管からなる腺腫、とされており、岩下定義と同様である。なお、WHO には、villous tumor の定義についての記載はなく、tubulovillous adenoma については tubular と villous components が混在し、villous component が 25~75% に存在するものと定義されている⁵⁾。組織学的に VT の定義を決めている多くの報告が、villous components の量的割合を 33% 以上、50% 以上、75% 以上とするなかで、岩下定義にある組織学的に 90% 以上の villous component を有するものとしたことは、かなり厳密に VT を定義づけしたものと考ええる。

II villous tumor の特徴

さまざまな文献から VT の特徴を整理してみた。

① 約 90% 以上が直腸～S 状結腸＞盲腸に好発する。

② 高齢者の女性に多い。

③ 欧米には比較的多く、腺腫の約 10% を占めるのに対し、日本では全大腸腫瘍の 1% 弱、全大腸腺腫の数% と少ない。

④ 肉眼的に広基性と有茎性に分けられるが、広基性腫瘍が約 90% を占める。この広基性腫瘍のなかには LST-G (granular type) も含まれるが、LST-G は丈の低い腫瘍であるのに対し、古くからいわれている VT はあくまでも巨大 Is 型腫瘍をイメージでき、VT と LST-G は異なる肉眼形態とされている。

⑤ 腫瘍の表面構造は、表面に粘液を多く認め、shaggy appearance と finger like projection と表現される絨毛状を呈し、拡大内視鏡所見は樹枝状、脳回転状の IV 型 pit を呈する。組織学的には腺腔形成傾向が少なく、腫瘍性上皮細胞が細い間質を伴い粘膜基底部の筋板より直接内腔に直線上、乳頭状に増生する特徴が認められる。

⑥ 大きな VT では、多量の粘液分泌があり、

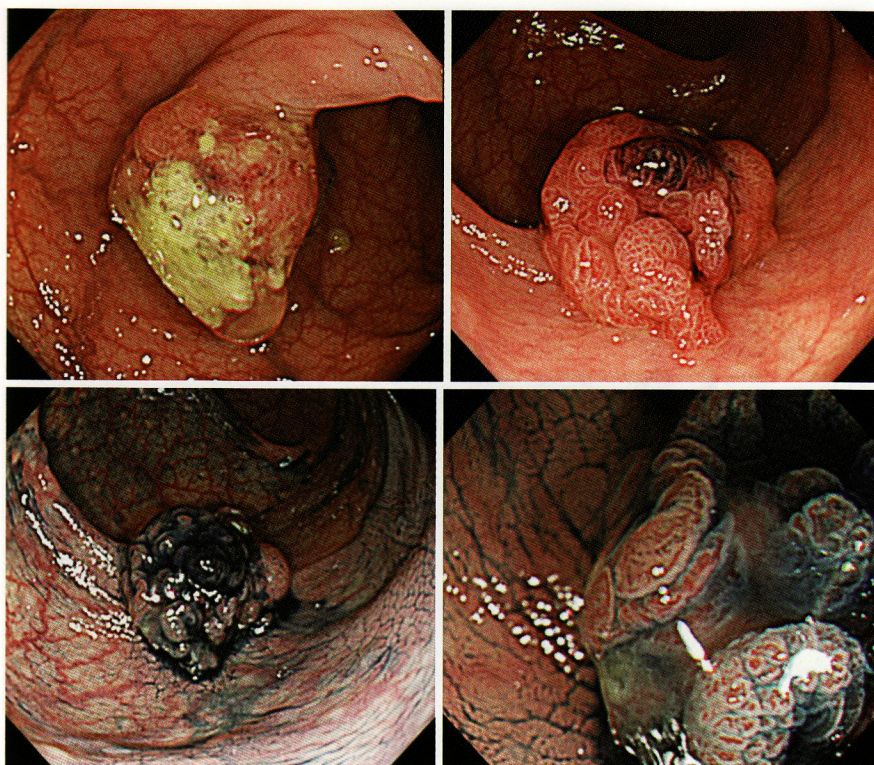
著しい粘性下痢および水電解質異常により、いわゆる electrolyte depletion syndrome を呈することがある。

⑦ VT という名称は肉眼的呼称名であり、腺腫・癌、いずれであっても VT に包括される。VT の癌化率については、組織学的観点からいえば、villous adenoma > tubulovillous adenoma > tubular adenoma の順に malignant potential が高いとされている。その根拠に欧米では、10mm 以上の adenoma, high grade dysplasia を認める以外に villous component を優位に認めるものを“advanced adenomas”として、悪性病変の前癌病変として取り扱われている⁶⁾。

⑧ 20mm を超える大きな VT では、悪性頻度が高く、SM 癌も多く認める。VT に対する深達度診断は、難しい場合がある。その理由として、SM massive 癌の VT では、表面構造が villous 構造を保持し、拡大観察でも V 型 pit を捉えられないことが多い。超音波内視鏡による診断も、隆起型病変のため、超音波減衰の影響を受け、拡大観察診断同様に困難といわざるをえない。したがって、VT の診断には、通常内視鏡診断による病変の硬さを表す緊満感や、周囲からのひだ集中所見などに着目し、生検組織結果(高異型度癌の診断では、SM 癌を疑う)、EMR 局注の際の non-lifting sign なども含め、多方向からの視点で深達度診断を行う必要がある。

III 症例提示(図 1)

症例は 50 歳台、男性。血便を主訴に大腸内視鏡検査を施行。下行結腸に大きさ 15mm の Is 型ポリープを認めた。病変の表面には粘液を豊富に認め(図 1a)、水洗による粘液除去後の通常内視鏡像(図 1b)では、病変は緊満感を有し、周囲からのひだのひきつれ所見を伴っていた。インジゴカルミン色素撒布では、VT と診断(図 1c)。拡大観察では隆起表面に IV 型の樹枝状 pit、一部の領域には松毬様所見と IV 型 pit を認め、traditional



1a	1b
1c	1d

図1 症 例

- a: 下行結腸に大きさ15mmのIs型ポリープを認めた。隆起表面には粘液附着を伴っていた。
- b: 水洗による粘液除去後の通常内視鏡像。病変は緊満感を有し、周囲からのひだのひきつれ所見を伴っていた。
- c: インジゴカルミン色素撒布では、VTと診断。
- d: 拡大観察では一部に松毬様のpapillary featureを示し、鋸歯状所見を伴っていることからIVH型pitと診断。TSAの粘膜内癌を疑いEMRを行った。

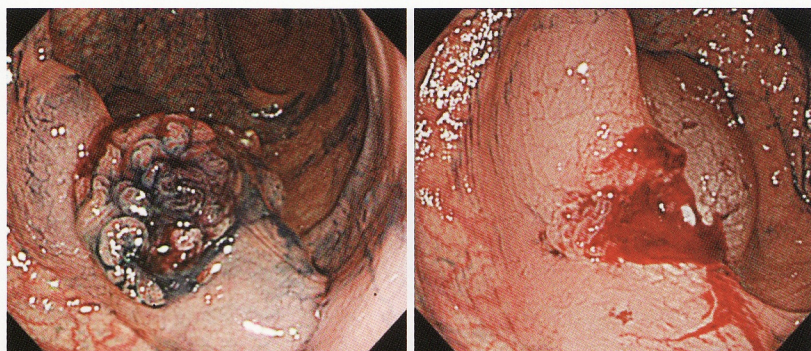
serrated adenoma(TSA)を疑いEMRを行った(図1d)。局注後にはわずかにnon-lifting sign陽性の所見を認め(図1e)、一括切除できず分割切除となった(図1f)。病理結果は、全体にはvillous componentからなる腫瘍性病変で、一部にTSAの鋸歯状腺管を認め、深部浸潤は切除断端陽性を示すSM massive癌であった(図1g~i)。

本病変の深達度は、粘膜内病変と診断しており、深達度診断を過小評価していた。深達度診断について内視鏡像の見直しを行うと、病変自体には緊満感を認め、周囲からのひだのひきつれ所見がみられ、通常観察からは病変の硬さは伺えるものの明らかなSM massive癌の診断には至らない。拡大観察でも表面構造は、villousのIV型pitであり、TSAの粘膜内癌とする診断は変わらない。前述したようにVTの深達度診断を困難とする病変が存在することは確かであり、病理組織学的には鋸歯状変化を伴ったvillous adenoma主体の病変である。さらに、本病変の組織所見の興味

ある点は、好酸性細胞質を有する乳頭状増生を伴う鋸歯状腺管を特徴とするTSAとは異なり、鋸歯状所見を伴うvillous発育を示すところにある。

Riddellら⁷⁾は、鋸歯状所見を伴うVTについて、一般の病理医は、その鋸歯状所見を無視してtubulovillous adenomaと診断されることの問題点を指摘している。すなわち、本症例は、内視鏡的には、通常にみられるvillous patternを主体に、一部が松毬様のvillous patternを伴う、両者が混在した病変であり、組織学的にもTSAからVTへの発育進展過程の可能性を示した病変といえる。

本症例は、直腸(Rb)には2型進行癌を伴っており、下行結腸の遺残病変も含めた開腹手術が予定された。初回内視鏡検査の3カ月後に行われた術前の内視鏡検査を提示する(図1l, m)。下行結腸の病変は内視鏡治療後の潰瘍瘢痕部を認め、その近傍にrapid regrowthを示す大きなVTを認めた。手術標本の結果では(図1n~q)、下行結腸

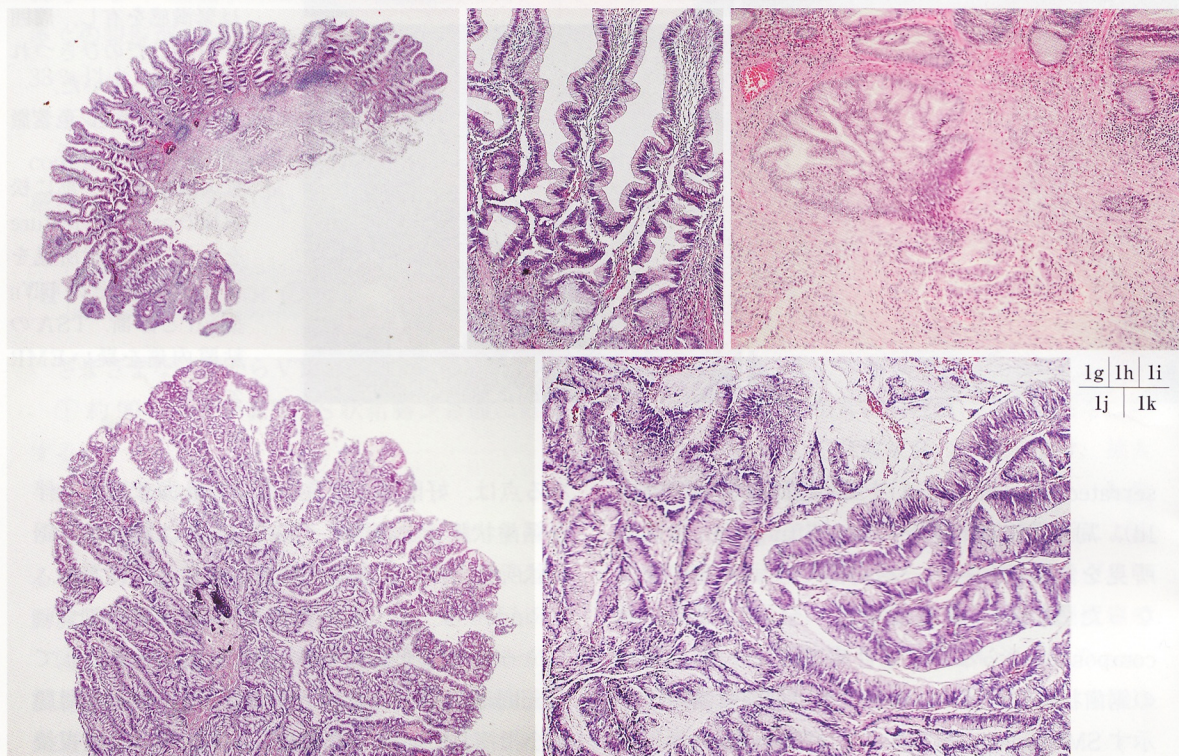


1e | 1f

図 1 つづき

e : EMR の局注により, non-lifting sign 陽性を示した.

f : スネア切除後, 切除面より出血がみられ, 一部に腫瘍遺残を認め, hot biopsy にて切除し, 内視鏡的には完全切除と判断した.



1g | 1h | 1i
1j | 1k

g ~ i : EPMR 後の切除標本. 組織像は, 鋸歯状腺管を伴う TSA であるが, その粘膜下層に高分化腺癌の浸潤像を認め, 切除深部断端は陽性を示していた.

j, k : 丈の高い隆起部の組織像. 一般的には tubulovillous adenoma の組織像であり, 組織異型度は low grade cancer と診断される. しかし, 鋸歯状所見を伴っていることから serrated carcinoma と診断してよい病変と考える.

の遺残・再発病変が腫瘍径 28 × 22mm の固有筋層に達する pMP の進行癌であった. 病理組織学的には, 固有筋層内に粘液貯留を伴う villous carcinoma であった. これもまた, 鋸歯状所見を伴う serrated adenocarcinoma を疑ってよい病変であるが, 病理診断上では高分化腺癌と診断され

るもので, 脈管内侵入は陰性であった. 直腸の 2 型進行癌は 47 × 57mm, 中分化腺癌, 深達度 pA であり, 脈管内侵入は ly1, v1, リンパ節転移も 2/73 に陽性であった. 術後 2 年半の現在まで転移・再発は認めていない.

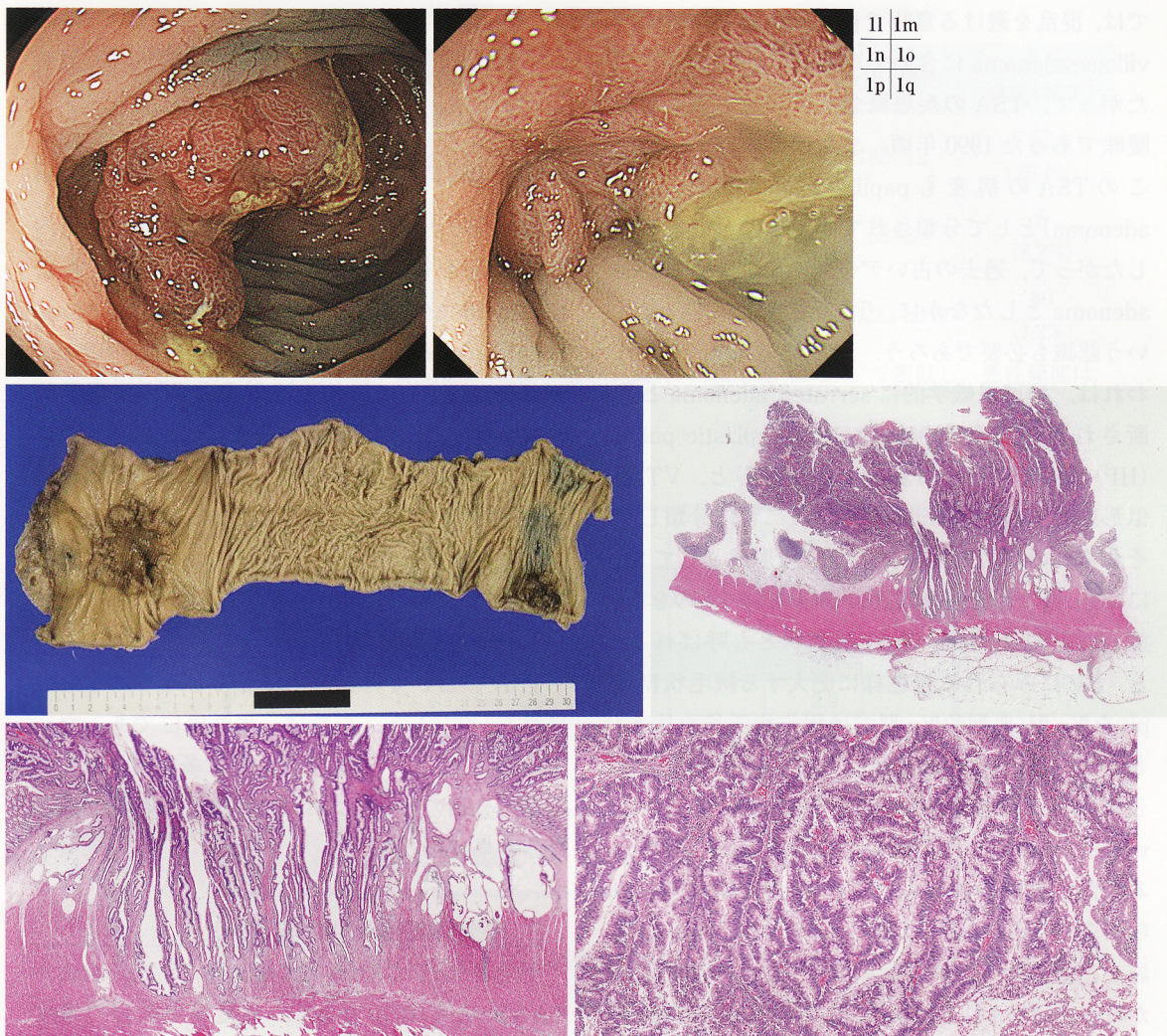


図1 つづき

l, m: 初回内視鏡の EPMR3 カ月後の内視鏡像. 下行結腸に約 30mm の遺残・再発病変を認めた. 最初のときの切除病変よりも増大し, rapid regrowth を示す.

n: 直腸(Rb)の2型進行癌と下行結腸の遺残・再発病変の両者を合併切除の肉眼標本.

o, p: 固有筋層まで浸潤する粘液貯留を伴う villous carcinoma.

q: serrated adenocarcinoma を疑った.

IV

villous tumor と traditional serrated adenoma

1990 年, Longacre と Fenoglio-Preiser ら⁸⁾ によって提唱された鋸歯状腺腫(serrated adenoma)は, 近年, sessile serrated adenoma/polyps (SSA/P)⁹⁾ の新たな疾患概念により, traditional

serrated adenoma(TSA)として, 独立した病変名として分類されている. この TSA の内視鏡的特徴像は, 松毬様, 脳回状の外観を呈し, 従来の VT の範疇に入るものである. 松毬様とした肉眼像は, 組織学的には papillary feature を示しており, いわゆる papillary adenoma に類似する. 学者により, この papillary と villous は同義語として使用されることもあり, 「大腸癌取扱い規約」

では、混乱を避ける意味で papillary は使用せず、villous adenoma に含めて取り扱われている。したがって、TSA の疾患概念・病態・定義などが曖昧であった 1990 年頃、またはその以前には、この TSA の病変も papillary adenoma (villous adenoma) として分類されていたものと考ええる。したがって、過去の古いデータのなかには villous adenoma としたなかにも、TSA も含まれていたという認識も必要であろう。1997 年頃に^{10)~13)} われわれは、病理組織学的に serrated adenoma と診断された病変を内視鏡的に hyperplastic polyp (HP) 類似形態の serrated hyper (SH) と、VT 類似形態の serrated villous (SV) に二者に分類し、それぞれの拡大内視鏡による腺口形態として SH にはⅢ_L 様の管状 pit に鋸歯状所見を伴うものをⅢ_H 型 pit (シダ状, fern like, 羊歯状とも呼ばれる) と、SV にみられる松毬様に肥大する絨毛状Ⅳ型 pit をⅣ_H 型 (典型的Ⅳ_H 型では鋸歯状所見を伴う) として、serrated adenoma の内視鏡的特徴像としている。組織学的に SV を詳細にみると、villous~papillary な腺管に連続して SH に相当する鋸歯状腺管を 78% (29/37) に認めること¹⁰⁾ などから、HP→SH→SV→VT への発育する経路の仮説を主張した。近年、SSA/P や TSA の疾患概念が新たに提唱されるに至り、この SH, SV との関連性について再評価したところ、SV は TSA に、SH は HP または SSA/P に相当した。

SSA/P と TSA の好発部位や遺伝子学異常において、両者は異なるものであり、HP→SH→SV→VT の発育進展仮説は疑問視せざるをえない。しかしながら、HP→SV→VT、すなわち直腸~S 状結腸においては、HP の一部の病変が serrated villous (SV) ≡ traditional serrated adenoma (TSA) を介した villous tumor への発育進展は、可能性として十分に考えられる。

V tubulovillous adenoma と traditional serrated adenoma, tubular adenoma の対比

2003 年 7 月~2011 年 8 月までに当院で大腸内視鏡切除を行い、病理組織学的に確認された tubulovillous adenoma (TVA) 197 病変, traditional serrated adenoma (TSA) 61 病変, tubular adenoma (TA) 6,670 病変を対象に臨床病理学的検討を行った。今回の対象病変には、岩下定義に基づく VT は認めなかった。絨毛状腺管を伴う腫瘍性病変を TVA とし、TSA ならびに TA との比較検討を行った。

1. 性比・年齢(表)

TSA において男女差がほとんどみられないのに対し、TVA と TA では、男性優位であった。文献的に VT は、高齢者の女性に多いとされているが、今回の TVA においては VT の特徴とは異なる結果であった。

2. 平均腫瘍径と悪性頻度(表)

平均腫瘍径は TVA 12.2mm > TSA 9.5mm > TA 5.8mm の順に大きく、高度異型腺腫の頻度も TVA 26.4% > TSA 8.2% > TA 1.2% と、TA に比べ、villous component を含む病変群に malignant potential が高い傾向を認めた。

3. 組織形態と肉眼形態(図 2)

TVA と TSA は、I 型の隆起性病変が 84~87% を占め、TVA には約 10% に LST-G を認めた。一方、TA には隆起型は少なく、表面型病変が 65% を占めていた。したがって、villous component を有する病変は隆起型が多い結果であった。

4. 組織形態と占居部位(図 3)

TVA は直腸 (16.3%) ~S 状結腸 (41.6%) に 57.9% と過半数を占め、TSA では直腸 (Rb~Ra)

表 各組織形態の特徴

	平均年齢	男/女 (性比)	平均腫瘍径	直腸/左半/右半	隆起/表面	高度異型腺腫(頻度)
TVA (n=197)	59.0	132/65 (2.0)	12.2mm (3 ~ 35)	32/88/77	185/12	52 (26.4%)
TSA (n=61)	59.2	31/30 (1.0)	9.5mm (4 ~ 20)	17/20/24	53/8	5 (8.2%)
TA (n=6,670)	61.2	4,543/2,127 (2.1)	5.8mm (1 ~ 40)	344/2,148/4,178	2,321/4,349	80 (1.2%)

TVA と TSA は、平均年齢、好発部位(直腸～S 状結腸)、肉眼形態(隆起型)で類似し、悪性頻度は、TVA > TSA > TA であった。

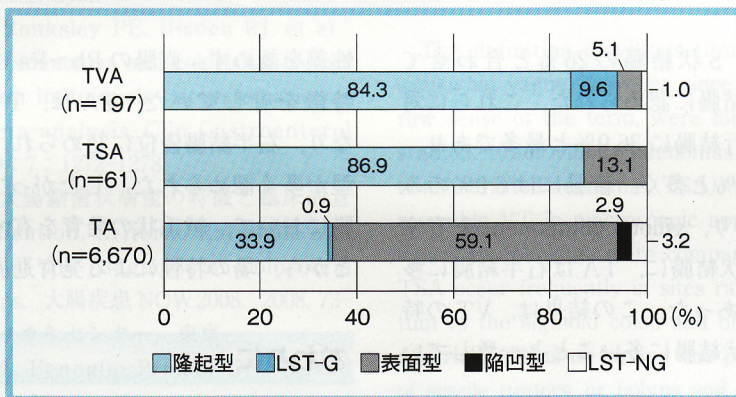


図2 組織形態と肉眼形態

TVA と TSA は隆起型、TA は表面型が多い。TVA では、LST-G を約 10% に認めた。

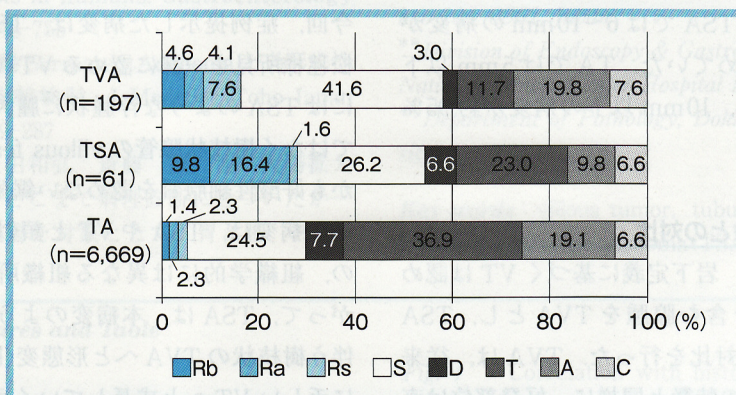


図3 組織形態と占居部位

TVA と TSA は、直腸～S 状結腸に、TA は右半結腸に多く認めた。

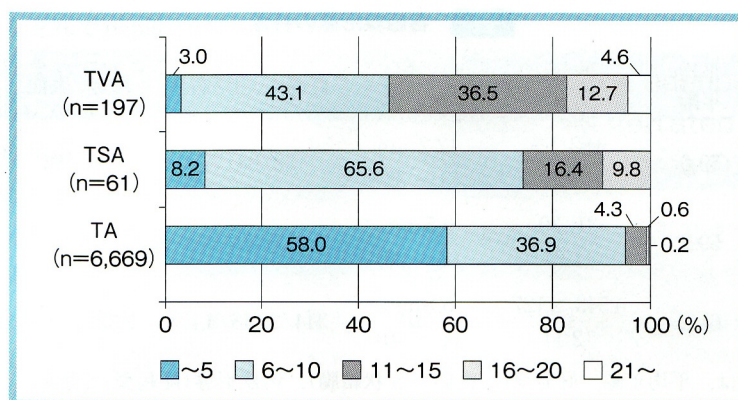


図4 組織形態と腫瘍径
TVA > TSA > TA の関係にあった。

に約 26% と多く、S 状結腸の 26% と合わせて 52% が直腸・S 状結腸に認められた。これらに対し、TA では、横行結腸に 36.9% と最多であり、右半結腸には 62.6% と多く、直腸には 6.0% のみであった。以上より、villous component を有する病変は直腸～S 状結腸に、TA は右半結腸に多く分布する傾向にあった。この結果は、VT の特徴である直腸～S 状結腸に多いことと一致していた。

5. 組織形態と腫瘍径(図 4)

TVA は 5mm 以下が少なく、6mm 以上の病変がほとんどを占め、10mm 以上は過半数の 53.8% を占めた。TSA では 6～10mm の病変が 65.6% と多くを占めていた。TA では 5mm 以下の病変が 58.0% で、10mm 以下の病変が約 95% を占めていた。

6. VT の特徴像との対比

今回の検討では、岩下定義に基づく VT は認めず、絨毛状腺管を含む腺腫を TVA とし、TSA ならびに TA との対比を行った。TVA は、従来の報告にある VT の特徴と同様に、好発部位は直腸～S 状結腸に多く認められ、大きな隆起型病変が多く、malignant potential も高い結果であった。TSA は、TVA と TA の男性優位とは異なり、

性差を認めず、直腸の Rb～Ra に多く認められる特徴を有していた。TA は、TVA、TSA とは異なり、右半結腸優位に認められ、肉眼形態も表面型が多く認められた。したがって、直腸～S 状結腸において、絨毛状の発育を有する病変が多いことから、場の特性による発育進展が考えられた。

おわりに

岩下らの定義に基づく純粋な VT は、今回の対象病変には認めなかった。VT は、高齢者の女性で直腸～S 状結腸に好発し、粘液分泌を伴う隆起型病変を特徴とし、TSA の特徴と類似している。今回、症例提示した病変は、TSA の特徴である松毬様所見を一部に認める VT であり、組織学的には TSA のような浮腫状に腫大した乳頭状腺管ではなく樹枝状腺管の villous feature であり、しかも好酸性細胞質を認めない鋸歯状病変である。この病変は、TSA や VT と類似性を有するものの、組織学的には異なる組織所見である。したがって、TSA は、本病変のような鋸歯状所見を伴う樹枝状の TVA へと形態変化し、鋸歯状所見に乏しい VT へと成長していく可能性が考えられた。

文 献

- 1) Holmes T : Villous papillomas of the rectum. A review of 25 cases. Minnesota Med 1860 ; 43 : 106
- 2) 藤井隆広, 倉橋利徳, 加藤茂治, 他 : LST の臨床的意義 (1) 他の肉眼型との比較から. 早期大腸癌 1998 ; 2 : 483-494
- 3) 岩下明德, 飯田三雄, 岩下俊光 : 大腸 villous tumor の病理診断—生検診断, 癌化の問題を含む. 胃と腸 1986 ; 21 : 1303-1316
- 4) 大腸癌研究会 編 : 大腸癌取り扱い規約 (第7版補訂版). 2009, 金原出版, 東京
- 5) Fred T Bosman : WHO Classification of Tumors of the Digestive Systems (4th ed). 2010, IARC Press, Lyon
- 6) Heltman SJ, Ronksley PE, Hisden RJ, et al : Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals : a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009 ; 7 : 1272-1278
- 7) Riddell RH : 大腸鋸歯状病変の特徴と臨床的意義 (1) Classification, Criteria, Rationale and Implications of the Diagnosis of Colorectal Serrated Polyps. 大腸疾患 NOW2008. 2008, 73-79, 日本メディカルセンター, 東京
- 8) Longacre TA, Fenoglio-Preiser CF : Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas : a distinct form of colorectal neoplasia. Am J Surg Pathol 1990 ; 14 : 524-537
- 9) Torlakovic E, Snover DC : Serrated adenomatous polyposis in humans. Gastroenterology 1996 ; 110 : 748-755
- 10) 藤井隆広 : 大腸 Serreated Adenoma と過形成性ポリープの比較検討. J Med Soc Toho Japan 1997 ; 44 : 279-287
- 11) 藤井隆広, 永田和弘, 斎藤 豊, 他 : 大腸拡大内視鏡診断はどこまで病理診断に近づいたか—大腸上皮性腫瘍を対象として. 胃と腸 1999 ; 34 : 1653-1664
- 12) 藤井隆広, 片野未央, 藤盛孝博 : 鋸歯状病変の分類と診断—臨床の立場から—. 大腸癌 FRONTIER 2009 ; 2 : 54-60
- 13) 藤井隆広, 藤盛孝博 : 10mm 以上鋸歯状病変の内視鏡診断—LHP と SSA/P は同一病変か? 胃と腸 2011 ; 46 : 449-457

Summary

Problems in defining criteria for villous tumors—Comparison with villous tumor and traditional serrated adenoma

Takahiro Fujii*, Hiroaki Ikematsu**
and Takahiro Fujimori*³

The definition of villous tumors (VT) remains somewhat vague. However, since no VTs, in the narrow sense of the term, were found in the subjects studied, tubulovillous adenomas (TVA) and traditional serrated adenomas (TSA), which are known to resemble VT in macroscopic appearance and histological morphology, were compared. Both TVA and TSA occur frequently in sites ranging from the rectum to the sigmoid colon and often present as mucus-rich, villous or having the pinecone appearance of sessile tumors, or polyps and are thus plesiomorphic. Study findings suggested that both TVA and TSA may grow and progress from TSA to VT by way of tubulovillous adenomas with serrations.

*Takahiro Fujii Clinic, 4-13-11 Ginza Chuo-ku, Tokyo 104-0061, Japan

**Division of Endoscopy & Gastrointestinal Oncology, National Cancer Center Hospital East

*³Department of Pathology, Dokkyo Medical University

Key words : villous tumor, tubulovillous adenoma, traditional serrated adenoma (TSA)

Legends to Figures and Table

- Fig. 1 Case 1
Fig. 2 Correlation with macroscopic and histologic type
Fig. 3 Correlation with macroscopic type and location

- Fig. 4 Correlation with histological type and tumor size
Table The feature of each histological form